

MAPK 家族中最重要成员, P38 的丝氨酸/酪氨酸残基可以被磷酸化而激活为 p - P38, 从而在细胞凋亡中发挥重要的作用, p - P38 表达增加可促进细胞凋亡^[7,8]。在本研究中, 应用 Western blot 法检测了 MAPK 家族中 3 种调节蛋白的变化, 结果表明, 模型组中 p - P38、p - ERK、p - JNK 以及 caspase - 3 的表达较假手术组明显增加, 表明在缺血再灌注中, caspase 通路和 MAPK 通路可能都参与了神经细胞凋亡过程; 而经西洛他唑作用后 p - P38 表达水平显著降低, 而 p - ERK、p - JNK 的表达并没有发生改变, 而 caspase - 3 的表达也经西洛他唑作用后降低。由此表明, 抑制 caspase - 3 的表达以及阻断 P38 MAPK 信号通路的激活可能是西洛他唑抑制神经细胞凋亡的作用机制之一。

总之, 本次研究表明西洛他唑可通过抑制脑组织神经细胞凋亡, 同时对大鼠缺血再灌注神经功能损伤发挥一定保护作用, 其机制可能主要是通过抑制 caspase - 3 的表达以及阻断 P38 MAPK 信号通路的激活而实现。本次实验结果为西洛他唑应用于临床治疗提供了更多的实验依据, 但需进一步实验研究西洛他唑调节 MAPK 信号通路的具体机制。

参考文献

1 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指

南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中国全科医学, 2011, 14(35):4013 - 4017

2 Smith WS. Pathophysiology of focal cerebral ischemia: a therapeutic perspective[J]. J Vasc Interv Radiol, 2004, 15(1 Pt 2):S3 - 12

3 Jung KI, Kim JH, Park HY, *et al.* Neuroprotective effects of cilostazol on retinal ganglion cell damage in diabetic rats[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2013, 345(3):457 - 463

4 Yu BC, Lee DS, Bae SM, *et al.* The effect of cilostazol on the expression of matrix metalloproteinase - 1 and type I procollagen in ultraviolet - irradiated human dermal fibroblasts[J]. Life Sci, 2013, 92(4 - 5):282 - 288

5 Shi SS, Yang WZ, Tu XK, *et al.* 5 - Lipoxigenase inhibitor zileuton inhibits neuronal apoptosis following focal cerebral ischemia[J]. Inflammation, 2013, 33(2):253 - 257

6 Zhao J, Xu H, Tian Y, *et al.* Effect of electroacupuncture on brain - derived neurotrophic factor mRNA expression in mouse hippocampus following cerebral ischemia - reperfusion injury[J]. J Tradit Chin Med, 2013, 33(2):253 - 257

7 Korhonen R, Hömmö T, Keränen T, *et al.* Attenuation of TNF production and experimentally induced inflammation by PDE4 inhibitor rolipram is mediated by MAPK phosphatase - 1[J]. Br J Pharmacol, 2013, 169(7):1525 - 1536

8 Pathak RK, Taj G, Pandey D, *et al.* Modeling of the MAPK machinery activation in response to various abiotic and biotic stresses in plants by a system biology approach[J]. Bioinformation, 2013, 25:9(9):443 - 449

(收稿日期:2013 - 07 - 20)

(修回日期:2013 - 11 - 30)

体外受精 - 胚胎移植后异位妊娠相关因素分析

周 燕 郭银花 王慧红 陈 楠

摘 要 目的 分析体外受精(IVF)或卵母细胞胞质内单精子注射(ICSI)后进行新鲜或冻融胚胎移植(ET)妇女异位妊娠的发生情况及其影响因素。**方法** 对接受胚胎移植治疗后获得临床妊娠的 1564 个周期的病因、年龄、移植时机、不育形式等高危因素进行回顾性调查。采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 计数资料采用 *t* 检验, 计量资料采用 χ^2 检验, 相关性统计采用 Logistic 回归分析。**结果** 冻融周期 ET 后异位妊娠发生率明显低于新鲜周期 ET。年龄 ≤ 30 岁的患者 ET 后发生异位妊娠率高于年龄 > 30 岁者, 继发不孕者较原发不孕者发生异位妊娠的比例更高。**结论** 年龄、移植时机和不育形式是体外受精 - 胚胎移植后发生异位妊娠的重要相关因素。

关键词 体外受精 胚胎移植 异位妊娠

[中图分类号] R321 [文献标识码] A

Analysis of Ectopic Pregnancy after in vitro Fertilization and Embryo Transfer. Zhou Yan, Guo Yinhua, Wang Huihong, *et al.* Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang 310006, China

Abstract Objective To investigate the incidence of ectopic pregnancy and influential factors of ectopic pregnancy in women with in fresh and cryopreservation thawed embryo transplantation after in vitro fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection

作者单位:310006 杭州市第一人民医院(周燕、王慧红、陈楠);321000 浙江省金华市人民医院(郭银花)

(ICSI). **Methods** A total of 1546 pregnancy cycles were studied retrospectively about its high risk factors as etiology, age, timing of migration, and form of infertility. SPSS17.0 software was used, measurement data using t tests testing method, count data using χ^2 test, correlation statistics using *Logistic* regression analysis, and there was significantly difference when $P < 0.05$. **Results** The ectopic pregnancy rate in cryopreservation thawed embryo transplantation is significantly lower than fresh embryo transplantation. The ectopic pregnancy rate of women under the age of 30 is much higher than those over 30 years old. The ectopic pregnancy rate in secondary infertility is much higher than primary infertility. **Conclusion** Age, timing of migration and form of infertility may be important factors with ectopic pregnancy after IVF-ET.

Key words In vitro fertilization; Embryo transfer; Ectopic pregnancy

异位妊娠是体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗的并发症之一,其发生率高于自然妊娠,并且输卵管因素是导致 IVF-ET 异位妊娠发生的主要因素^[1,2]。异位妊娠危害患者的安全,是 IVF 的严重并发症之一。本研究回顾性分析了接受胚胎移植后获得临床妊娠的 1564 个周期的异位妊娠发生情况,探讨 IVF-ET 异位妊娠发生的高危因素。

资料与方法

1. 一般资料:收集 2006 年 1 月~2012 年 6 月间在金华市人民医院生殖中心行 IVF-ET 治疗获得临床妊娠的 1564 个周期的资料,患者年龄 24~39 岁,平均年龄 29.8 ± 4.6 岁。其中新鲜周期(ET 组)临床妊娠 730 例,发生异位妊娠 25 例;FET 周期(FET 组)临床妊娠 834 例,发生异位妊娠 14 例。

2. 方法:(1)促排卵方案与胚胎移植:采用常规方案和短方案进行促排卵,根据卵泡的发育情况调整 FSH 用量,观察卵泡发育,择时注射人绒毛膜促性腺激素(hCG)2000~10000IU,36~38h 后 B 超引导下取卵。获取后 4h 授精,16~18h 后镜下检查受精情况,继续培养至第 3 天,根据患者情况决定是否行新鲜胚胎移植,如出现卵巢过度刺激综合征(OHSS)、内膜情况欠佳、内分泌环境不适合胚胎种植或个人原因等情况,需要先行胚胎全部冷冻保存,待以后解冻移植。每个移植周期移植胚胎数 ≤ 3 个,优质胚胎 ≤ 2 个,胚胎移植后肌内注射黄体酮行黄体支持。(2)冻融胚胎移植:排卵正常一般采用自然周期准备内膜,若排卵异常则采用激素替代周期或小剂量促性腺激素(HMG)促排方案准备内膜。所有胚胎冻融均采用慢速冷冻和快速复苏技术,复苏后胚胎重新评级后移植。(3)临床宫内妊娠和异位妊娠的判定:胚胎移植术后 2 周,通过血 HCG 检测确定是否妊娠,术后 5 周复查 B 超,宫内检测到孕囊、卵黄囊及心管搏动者确定为临床宫内妊娠;若宫内未见孕囊,而在附件区、宫颈或宫角探及孕囊诊断为异位妊娠;宫内外均发现孕囊者亦归为异位妊娠。

3. 统计学方法:数据录入 SPSS 17.0 软件进行统计,计数资料采用 t 检验,计量资料采用 χ^2 检验,采用多因素 *Logistic* 回归方程,分析女方年龄、不孕时间、不孕原因、不育形式、受精方式、移植时机、移植数量和移植优胚与异位妊娠发生的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 异位妊娠组和非异位妊娠组的临床资料比较:

比较两组资料,异位妊娠组的年龄更轻($P < 0.05$),继发不孕较原发不孕发生异位妊娠的比例更高(3.35% vs 1.43%, $P < 0.05$),IVF 受精组(31/963)较 ICSI 组(8/601)发生异位妊娠的比例更高(3.21% vs 1.33%, $P < 0.05$)。冷冻周期(14/834)较新鲜周期(25/730)的异位妊娠的发生率低(1.67% vs 3.42%, $P < 0.05$,表 1)。

表 1 异位妊娠组与非异位妊娠组的临床资料比较

项目	异位妊娠 ($n = 39$)	非异位妊娠 ($n = 1525$)	P
女方年龄(岁)	29.7 ± 3.6	31.1 ± 4.1	<0.05
不孕时间(年)	3.1 ± 1.9	3.6 ± 2.6	>0.05
不孕原因			>0.05
管性(n)	19	662	
女方复合因素(n)	4	194	
男方因素(n)	4	273	
男女复合因素(n)	12	369	
其他因素(n)	0	27	
不育形式(原发/继发)	10/29	689/836	<0.05
受精方式(IVF/ICSI)	31/8	932/593	<0.05
移植时机(ET/FET)	25/14	705/820	<0.05
移植数(个)	1.9 ± 0.3	2.0 ± 0.4	>0.05
移植优胚(个)	1.6 ± 0.6	1.4 ± 0.7	>0.05

2. 影响胚胎移植异位妊娠发生的多因素 *Logistic* 回归分析:将上述具有统计学差异的参数(女方年龄、不育形式、受精方式、移植时机)应用多因素 *Logistic* 回归分析,发现女方年龄与异位妊娠呈负相关($P < 0.05$),继发不孕与异位妊娠呈正相关($P < 0.05$),采用 FET 周期移植胚胎与异位妊娠呈负相关($P < 0.05$,表 2)。

讨 论

异位妊娠是辅助生殖技术治疗的重要风险之一,其发生率为 1%~5%^[3]。本研究的异位妊娠发生率为 2.5%,并提示患者年龄、移植时间和不育形式与异位妊娠发生相关。

表 2 影响胚胎移植后异位妊娠发生的多因素分析

参数	B	S. E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for EXP(B)
女方年龄	-0.108	0.044	6.029	0.014	0.898	0.823 ~ 0.978
不育形式	-0.834	0.378	4.867	0.027	0.434	0.207 ~ 0.911
移胚受精	-0.778	0.405	3.686	0.055	0.459	0.208 ~ 1.016
移植时机	-0.762	0.341	4.980	0.026	0.467	0.239 ~ 0.911

输卵管不能将胚胎运送至子宫着床或子宫条件不适合胚胎着床容易发生异位妊娠。子宫内膜容受性是胚胎着床的关键因素,合适的雌激素与孕激素比值可以保证子宫内膜良好的容受性,也是保证良好妊娠结局的重要因素^[4]。在超促排卵周期中大量的卵泡生长,致使体内雌激素水平异常升高,过高的雌激素水平造成雌激素受体功能下调^[5]。雌/孕激素的比例失调,是子宫内膜对胚胎的容受性降低,影响了胚胎的着床,使其有机会游走至宫腔外而发生异位妊娠。卵巢激素水平的异常改变还使子宫输卵管肌层节律性收缩,输卵管蠕动的强度、频率和方向发生改变,可能导致移植在宫腔的胚胎逆行到输卵管内发生异位妊娠^[5,6]。

笔者的研究数据中女方年龄与异位妊娠呈负相关,主要原因是年轻患者卵巢功能好,对促排卵反应敏感,导致更多的卵泡发育,雌激素的升高更为明显,致使体内激素环境更加不良,引起异位妊娠的发生率升高。

有关新鲜周期和冻融周期发生异位妊娠的机会大小比较还存在争议^[7]。但本研究发现新鲜周期异位妊娠发生率高于冻融周期。其主要原因也是由于促排卵周期的异常激素环境导致胚胎容易游走至子宫以外,而冻融周期由于机体避免了这种异常激素状态的影响,使异位妊娠发生率降低。

输卵管及盆腔因素是 IVF - ET 治疗的主要不孕原因,也是异位妊娠的危险因素^[8]。考虑到输卵管盆腔因素是异位妊娠的高发风险,以及不良的输卵管周边环境如积液等可能对移植胚胎的发育存在潜在的危害,笔者建议对输卵管性不孕患者行 IVF - ET

治疗前进行腹腔镜检查,尤其是对输卵管周围积液及输卵管炎症等进行干预,可以改善胚胎生存环境,并使输卵管因素的异位妊娠率降低。本研究 681 例输卵管性不孕病例中,有 327 例在行 IVF - ET 前进行了腹腔镜检查和治疗,使异位妊娠的发生率明显降低。

本研究结果显示,对于需要接受 IVF - ET 治疗的患者,在输卵管丧失正常功能并存在潜在异位妊娠风险的前提下,可以考虑治疗前干预避免异位妊娠发生。对于年轻的助孕者,如促排卵有大量卵泡发育,可选择冻融周期移植,降低异位妊娠的发生率。

参考文献

- 崔毓桂,代晓南,刘嘉茵.辅助生殖技术与异位妊娠的风险[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2012,31(2):81-83,88
- 刘杰,郑洁,程敏芝,等.体外受精助孕后并发异位妊娠相关因素分析[J].实用医学杂志,2011,27(6):1019-1021
- Fernandez H, Gervaise A. Ectopic pregnancies after infertility treatment: modern diagnosis and therapeutic strategy[J]. Hum Reprod Update. 2004,10:503-513
- Ozturk S, Demir R. Particular functions of estrogen and progesterone in establishment of uterine receptivity and embryo implantation[J]. Histopathol, 2010, 25:1215-1228
- 张轶乐,孙婧,苏迎春,等.新鲜和冻融胚胎移植妇女异位妊娠的发生率及其影响[J].中华妇产科杂志,2012,47(9):655-658
- Lesny P, Kiliick SR, Robinson J, et al. Transcervical embryo transfer as a risk factor for ectopic pregnancy[J]. Fertil Steril, 1999, 72:305-309
- Jun SH, Milki AA. Ectopic pregnancy rate with frozen compared with fresh blastocyst transfer[J]. Fertil Steril, 2007, 88:629-631
- 赵静,王蕴颖,罗莉,等.体外受精-胚胎移植后异位妊娠的危险因素分析[J].山西医科大学学报,2011,42(6):491-493

(收稿日期:2013-11-06)

(修回日期:2013-13-19)

欢迎订阅

欢迎赐稿